

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

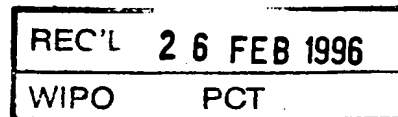
Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

PRIORITY DOCUMENT

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 11 JUIL. 1995

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef de Division

A handwritten signature in dark ink, appearing to read 'Yves Campenon'.

Yves CAMPENON

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis. rue de Saint Petersburg
75800 PARIS Cédex 08
Téléphone : (1) 42 94 52 52
Télécopie : (1) 42 93 59 30

8/8/00

THIS PAGE BLANK (USPTO)

REQUETE

EN DÉLIVRANCE D'UN
TITRE DE PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE *

1

a	<input checked="" type="checkbox"/>	BREVET D'INVENTION
b	<input type="checkbox"/>	CERTIFICAT D'UTILITÉ
c	<input type="checkbox"/>	DEMANDE DIVISIONNAIRE
d	<input type="checkbox"/>	TRANSFORMATION D'UNE DEMANDE DE BREVET EUROPÉEN

Pour c et d, précisez : Nature, N° et date de la demande initiale

2 OPTIONS OBLIGATOIRES au moment du dépôt (sauf pour le certificat d'utilité)

LE DEMANDEUR REQUIERT
L'ÉTABLISSEMENT DIFFÈRE
DU RAPPORT DE RECHERCHE *

☐ OUI

☒ NON

SI L'OPTION CHOISIE EST NON ET
SI LE DEMANDEUR EST UNE
PERSONNE PHYSIQUE IL
REQUIERT LE PAIEMENT
ÉCHELONNÉ DE LA REDEVANCE
DE RAPPORT DE RECHERCHE

☐ OUI

☒ NON

NATURE

NUMÉRO

DATE DE LA DEMANDE INITIALE

DATE DE REMISE DES PIÈCES

27.FEV.1995

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

95 02267 -

DATE DE DÉPÔT

27 FEV. 1995

CODE POSTAL DU LIEU DE DÉPÔT

4 NUMÉRO DU POUVOIR PERMANENT

3 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI TOUTE LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

L'OREAL
B. TEZIER HERMAN - D.P.I.
90, rue du Gal Roguet
92583 CLICHY CEDEX

5 RÉFÉRENCE DU CORRESPONDANT

OA 95034

6 TÉLÉPHONE DU CORRESPONDANT

47.56.86.81

7 TITRE DE L'INVENTION

Utilisation d'inhibiteurs de NO-synthase pour diminuer l'effet irritant
cutané de produits utilisés dans le domaine cosmétique ou pharmaceutique

8 DEMANDEUR(S) : Nom et Prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination et forme juridique

L'OREAL S.A.

N° SIREN

9 ADRESSE(S) COMPLÈTE(S)

14, rue Royale
75008 PARIS

PAYS

FRANCE

10 NATIONALITÉ(S)

Française

☒ DE DÉPÔT

REDEVANCES VERSÉES

☒

DE RAPPORT DE RECHERCHE

☐ DE REVENDICATION DE PRIORITÉ

☒

DE REVENDICATION (à partir de la 1^{ère})

11 INVENTEUR(S)

LE DEMANDEUR EST L'UNIQUE
INVENTEUR *

☐ OUI

☒ NON

Si la réponse est non voir notice explicative

12

SI LE DEMANDEUR EST UNE PERSONNE
PHYSIQUE NON IMPOSABLE, IL
REQUIERT* OU A REQUIS LA RÉDUCTION
DES REDEVANCES*

☐ OUI

☒ NON

13 DÉCLARATION DE PRIORITÉ

OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE
LA DATE DE DÉPÔT D'UNE
DEMANDE ANTÉRIEURE

PAYS D'ORIGINE

DATE DE DÉPÔT

NUMÉRO

14

DIVISIONS

ANTÉRIEURES À LA
PRÉSENTE DEMANDE

N°

N°

N°

N°

15 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE NOM ET QUALITÉ DU SIGNATAIRE-N° D'INSCRIPTION

B. TEZIER HERMAN

SIGNATURE DU PRÉPOSÉ À LA RÉCEPTION

SIGNATURE APRÈS ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE À L'INPI

DÉSIGNATION DE L'INVENTEUR OA 95034

(si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

N° d'enregistrement national

9502267.

Titre de l'invention :

Utilisation d'inhibiteurs de NO-synthase pour diminuer l'effet irritant cutané de produits utilisés dans le domaine cosmétique ou pharmaceutique

Le (s) soussigné (s)

L'OREAL

désigne (nt) en tant qu'inventeur (s) (indiquer nom, prénoms, adresse et souligner le nom patronymique) :M. Paolo GIACOMONI
7 bis, rue des Pommiers
91400 ORSAY**NOTA :** A titre exceptionnel, le nom de l'inventeur peut être suivi de celui de la société à laquelle il appartient (société d'appartenance) lorsque celle-ci est différente de la société déposante ou titulaire.

Date et signature (s) du (des) demandeur (s) ou du mandataire

27/02/95 - B. TEZIER HERMAN



DOCUMENT COMPORTANT DES MODIFICATIONS

PAGE(S) DE LA DESCRIPTION OU DES REVENDICATIONS OU PLANCHE(S) DE DESSIN			R.M.*	DATE DE LA CORRESPONDANCE	TAMPON DATEUR DU CORRECTEUR
Modifiée(s)	Supprimée(s)	Ajoutée(s)			
13, 14, 15, 16			X	17 juillet 95	22 AOUT 1995 L A

Un changement apporté à la rédaction des revendications d'origine, sauf si celui-ci découle des dispositions de l'article 28 du décret du 19 septembre 1979, est signalé par la mention "R.M." (revendications modifiées).

**UTILISATION D'INHIBITEURS DE NO-SYNTASE POUR
DIMINUER L'EFFET IRRITANT CUTANE DE PRODUITS UTILISES
DANS LE DOMAINE COSMETIQUE OU PHARMACEUTIQUE**

5

10 La présente invention concerne un procédé pour diminuer l'effet irritant cutané de produits utilisés topiquement dans le domaine cosmétique ou pharmaceutique, plus particulièrement dermatologique, en utilisant une quantité efficace d'au moins un inhibiteur de NO-synthase.

15 Elle concerne également une composition cosmétique ou pharmaceutique comprenant une quantité efficace d'au moins un inhibiteur de NO-synthase et un procédé de traitement cosmétique mettant en oeuvre la composition cosmétique selon l'invention.

20 Elle a trait enfin à une utilisation d'une quantité efficace d'au moins un inhibiteur de NO-synthase pour la préparation d'une composition pharmaceutique, plus particulièrement dermatologique.

25 Dans le cadre de la présente invention, l'effet irritant cutané est une réponse de la peau se traduisant le plus souvent par des rougeurs, douleurs ou picotements, cette réponse étant engendrée par des produits chimiques d'origine naturelle ou synthétique appliqués de manière topique sur la peau. Cette irritation s'accompagne d'une altération de la fonction et/ou de la structure épithéliale, directement liées à l'effet du produit à caractère irritant.

30 Ainsi, les perturbations induites par un produit à caractère irritant sont suivies par une réponse plus ou moins intense de la peau visant à restaurer l'équilibre homéostatique rompu ou à réparer les dommages provoqués. Cette réponse peut être infraclinique, c'est à dire sans réaction inflammatoire évidente à l'oeil nu. Cependant, la réaction plus ou moins intense reste la réponse tissulaire la plus habituelle à l'agression d'un produit irritant et la plus gênante pour
35 l'utilisateur de ce produit à caractère irritant.

Lorsque le produit à caractère irritant a atteint la peau, il peut réagir avec certaines substances préexistantes dans les cellules et les tissus et/ou libérer des
40 substances intracellulaires. Ces substances libérées peuvent à leur tour devenir actives sur d'autres cibles dans l'épithélium ou le derme. Ainsi, s'amorce la cascade des réactions qui, par le recrutement de cellules sanguines et les substances qu'elles libèrent, donnent naissance au processus irritant qui se caractérise principalement par une irritation de la peau. Ce processus se traduit
45 notamment à des degrés divers, dépendant principalement de la qualité et/ou de la quantité du produit appliqué et/ou de l'utilisateur de ce produit, par des sensations dysesthétiques (échauffement, sensations de brûlures,

démangeaisons ou prurit, sensations de picotements, de tiraillements,...), par des rougeurs et/ou par un oedème.

5 Ces produits à caractère irritant sont utilisés dans des compositions cosmétiques ou pharmaceutiques, et plus particulièrement dermatologiques, bien entendu pour d'autres effets. Ainsi, ils sont généralement utilisés en tant qu'agents actifs, tensioactifs, conservateurs, parfums, solvants ou propulseurs desdites compositions.

10 Du fait de leur caractère irritant, ces produits sont généralement utilisés en des doses très faibles. L'utilisation à faible quantité de ces produits peut alors s'avérer peu avantageuse par rapport à l'utilisation d'autres produits moins actifs, mais moins ou pas irritants et donc utilisés en plus grande quantité.

15 Par conséquent, il existe un besoin dans le domaine cosmétique et pharmaceutique de trouver un moyen permettant d'utiliser ces produits, sans que ces derniers présentent un caractère irritant reprochable par l'utilisateur.

20 Or, la Demanderesse a découvert que les inhibiteurs de NO-synthase permettent de limiter, voire de supprimer, le caractère irritant de ces produits.

25 Ainsi, la présente invention a pour objet un procédé pour diminuer l'effet irritant cutané d'au moins un produit appliqué de manière topique sur la peau, le cuir chevelu, les ongles ou les muqueuses et utilisé dans le domaine cosmétique ou pharmaceutique, plus particulièrement dermatologique, caractérisé en ce que l'on utilise une quantité efficace d'au moins un inhibiteur de NO-synthase.

30 La présente invention concerne également une composition cosmétique ou pharmaceutique comprenant une quantité efficace d'au moins un inhibiteur de NO-synthase, dans un milieu cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable.

35 La composition pharmaceutique est préférentiellement une composition dermatologique.

La présente invention concerne aussi un procédé de traitement cosmétique, caractérisé en ce qu'il met en oeuvre la composition cosmétique selon l'invention.

40 Elle a trait enfin à une utilisation d'une quantité efficace d'au moins un inhibiteur de NO-synthase pour la préparation d'une composition pharmaceutique, plus particulièrement dermatologique.

45 La quantité efficace d'au moins un inhibiteur de NO-synthase selon l'invention est une quantité suffisante d'au moins un inhibiteur de NO-synthase pour que l'effet irritant cutané diminue, voire disparaisse. Ainsi, cette quantité est variable en fonction de la quantité, de la nature du produit à caractère irritant appliqué et/ou en fonction de la sensibilité de l'utilisateur à ce produit. Cependant, à titre d'illustration, une composition selon l'invention comprend généralement au moins

un inhibiteur de NO-synthase à une concentration comprise entre 0,01 μM et 1 M, de préférence entre 0,1 μM et 10 mM.

5 De nombreux produits appliqués topiquement présentent un caractère irritant, spécialement pour les personnes (utilisateurs) à peau sensible.

10 Ainsi, même les produits qui sont considérés comme inertes dans une composition cosmétique ou pharmaceutique, plus particulièrement dermatologique, peuvent présenter un caractère irritant lorsqu'ils sont appliqués sur la peau, le cuir chevelu, les ongles ou les muqueuses, tels que notamment des conservateurs, des tensio-actifs, des parfums, des solvants ou des propulseurs.

15 Aussi, des produits étant considérés comme des agents actifs dans des compositions cosmétiques ou pharmaceutiques peuvent présenter un caractère irritant lorsqu'ils sont appliqués sur la peau, le cuir chevelu, les ongles ou les muqueuses, on peut parler d'effet secondaire irritant, tels que notamment certains filtres solaires, les α -hydroxy-acides (glycolique, lactique, malique, citrique, tartrique, mandélique), les β -hydroxy-acides (acide salicylique et ses dérivés), les α -céto-acides, les β -céto-acides, les rétinoïdes (rétinol et ses esters, 20 rétinol, acide rétinoïque et ses dérivés, rétinoïdes, notamment ceux décrits dans les documents FR-A-2 570 377, EP-A-199 636, EP-A-325 540, EP-A-402 072), les anthralines (dioxanthranol), les anthranoïdes (par exemple ceux décrits dans le document EP-A- 319028), les peroxydes (notamment le peroxyde de 25 benzoyle), le minoxidil et ses dérivés, les sels de lithium, les antiprolifératifs, tels que le 5-fluorouracyle ou le méthotrexate, la vitamine D et ses dérivés, les teintures ou colorants capillaires (paraphénylènediamine et ses dérivés, les aminophénols), les solutions alcooliques parfumantes (parfums, eaux de toilette, après rasage, déodorants), les agents antitranspirants (certains sels d'aluminium), les actifs dépilatoires ou de permanentes (thiols), les 30 dépigmentants (hydroquinone), la capsaïcine, les actifs antipoux (pyréthrine), les agents détergents ioniques et non ioniques et des propigmentants (la dihydroxyacétone, les proralènes et les méthylangécilines).

35 Parmi ces produits à effet secondaire irritant, l'invention s'applique plus particulièrement aux rétinoïdes.

40 Parmi les rétinoïdes, on peut citer plus particulièrement l'acide rétinoïque tout-trans, l'acide rétinoïque 13-cis, l'acide carboxylique 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2-naphtyl)-6-benzo[b]thiophen, l'acide 6-[3-(1-adamanthyl)-4-méthoxyphényl]-2-naphtanoïque vendu sous le nom Adapalène TM par la société Galderma, le Tazarotène TM vendu par la société Allergan.

45 Parmi la vitamine D et ses dérivés, on peut citer plus particulièrement la vitamine D3, la vitamine D2, la 1, 25-diOH vitamine D3 (le calcitriol), le calcipotriol, la 1, 24-diOH vitamine D3 (tel que le tacalcitol), la 24, 25-diOH vitamine D3, la 1-OH vitamine D2, la 1, 24-diOH vitamine D2.

Parmi les dérivés de l'acide salicylique, on peut citer plus particulièrement l'acide n-octanoyl-5-salicylique et l'acide n-dodécanoyl-5-salicylique ou leurs esters.

- 5 Les inhibiteurs de NO-synthase sont selon l'invention des produits qui permettent in situ sur l'homme d'inhiber partiellement, voire totalement, la synthèse de monoxyde d'azote (NO).

- 10 Parmi ces inhibiteurs de la NO-synthase, on peut citer notamment la N^G-monométhyl-L-arginine, l'ester méthyle de la N^G-nitro-L-arginine, la N^G-nitro-L-arginine, le chlorure de diphenylèneiodonium, la 7-nitroindazole, la N(5)-(1-iminoéthyl)-L-ornithine, le [2-(4-carboxyphényl)-4,4,5,5-tetraméthylimidazoline-1-oxyl-3-oxyde, la N^G.N^G-diméthyl-L-arginine, la N^G.N^G-diméthyl-arginine, l'aminoguanidine, la canavanine et l'ebseen.

- 15 Parmi les inhibiteurs de la NO-synthase, on utilise préférentiellement l'ester méthyle de la N^G-nitro-L-arginine ou la N^G.N^G-diméthyl-arginine

Les inhibiteurs de la NO-synthase peuvent être utilisés seuls ou en mélange.

- 20 Le procédé selon l'invention peut être mis en oeuvre autant à titre de prévention qu'à titre de traitement.

- 25 La présente invention présente notamment l'avantage de pouvoir augmenter la quantité d'agents actifs à caractère irritant dans des compositions cosmétiques ou pharmaceutiques par rapport à la quantité normalement utilisée, en vue d'une efficacité de ces derniers améliorée. Ainsi, on peut utiliser les hydroxyacides jusqu'à 50 % du poids de la composition ou les rétinoïdes jusqu'à 5 %, sans aucune gêne pour l'utilisateur.

- 30 Le ou les inhibiteurs de NO-synthase sont utilisés soit par voie locale, soit par voie systémique.

- 35 Par voie systémique, on peut citer la voie parentérale ou préférentiellement la voie entérale, plus particulièrement la voie orale.

- Par voie locale, on préfère la voie topique, c'est à dire par application directe sur la peau, le cuir chevelu, les ongles ou les muqueuses.

- 40 Ainsi, selon un mode particulier de la composition selon l'invention, la composition cosmétique ou pharmaceutique est caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité efficace d'au moins un inhibiteur de NO-synthase et une quantité d'un produit susceptible de provoquer une irritation cutanée lorsqu'il est appliqué de manière topique. Cette composition est donc principalement destinée à un usage locale et plus particulièrement à un usage topique.

- 45 De préférence, la quantité du produit susceptible de provoquer une irritation cutanée est suffisante pour provoquer une irritation cutanée.

Les compositions selon l'invention peuvent se présenter sous toutes les formes galéniques. Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles.

5 Un milieu cosmétiquement ou dermatologiquement acceptable est un milieu qui est compatible avec la peau, le cuir chevelu, les ongles ou les muqueuses. La composition contenant au moins un inhibiteur de NO-synthase peut donc être appliquée sur le visage, le cou, les cheveux et les ongles, ou toute autre zone cutanée du corps (régions axillaires, sous-mammaires, plis du coude etc.).

10 Par voie locale, et plus particulièrement par voie topique, les compositions selon l'invention se présentent notamment sous forme de solutions aqueuses, hydroalcooliques ou huileuses, de dispersions du type lotion ou sérum, de gels anhydres ou lipophiles, d'émulsions de consistance liquide ou semi-liquide du type lait, obtenues par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse
15 (H/E) ou inversement (E/H), ou de suspensions ou d'émulsions de consistance molle, semi-solide ou solide du type crème ou gel, ou encore de microémulsions, de microcapsules, de microparticules ou de dispersions vésiculaires de type ionique et/ou non ionique. Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles.

20 Par voie entérale, les compositions selon l'invention peuvent se présenter sous forme de comprimés, de gélules, de dragées, de sirops, de suspensions, de solutions, de poudres, de granulés, d'émulsions, de microsphères ou de nanosphères ou de vésicules lipidiques ou polymériques permettant une libération contrôlée.

25 Par voie parentérale, les compositions peuvent se présenter sous forme de solutions ou de suspensions pour perfusion ou pour injection.

30 Elles peuvent être également utilisées pour le cuir chevelu sous forme de solutions aqueuses, alcooliques ou hydroalcooliques, ou sous forme de crèmes, de gels, d'émulsions, de mousses ou encore sous forme de compositions pour aérosol contenant également un agent propulseur sous pression.

35 Les quantités des différents constituants des compositions selon l'invention sont celles classiquement utilisées dans les domaines considérés.

40 Ces compositions constituent notamment des mousses à raser, des crèmes de nettoyage, de protection, de traitement ou de soin pour le visage, pour les mains, pour les pieds, pour les grands plis anatomiques ou pour le corps, (par exemple crèmes de jour, crèmes de nuit, crèmes démaquillantes, crèmes de fond de teint, crèmes anti-solaires), des fonds de teint fluides, des laits de démaquillage, des laits corporels de protection ou de soin, des laits anti-solaires ou mieux après solaires, des lotions, gels ou mousses pour le soin de la peau, comme des lotions
45 de nettoyage ou de désinfection, des lotions anti-solaires, des lotions de bronzage artificiel, des compositions pour le bain, des compositions désodorisantes contenant un agent bactéricide, des gels ou lotions après-rasage, des crèmes épilatoires, des compositions contre les piqûres d'insectes, des

compositions anti-douleur ou des compositions pour traiter certaines maladies de la peau comme celles citées précédemment.

- 5 Les compositions selon l'invention peuvent également consister en des préparations solides constituant des savons ou des pains de nettoyage.

Les compositions peuvent aussi être conditionnées sous forme de composition pour aérosol contenant également un agent propulseur sous pression.

- 10 Les inhibiteurs de NO-synthase peuvent être aussi incorporés dans diverses compositions pour soins ou traitements capillaires, et notamment des shampooings éventuellement antiparasitaires, des lotions de mise en plis, des lotions traitantes, des crèmes ou des gels coiffants, des compositions de teintures (notamment teintures d'oxydation) éventuellement sous forme de shampooings
- 15 colorants, des lotions restructurantes pour les cheveux, des compositions de permanente (notamment des compositions pour le premier temps d'une permanente), des lotions ou des gels antichute, etc.

- 20 Les compositions de l'invention peuvent aussi être à usage bucco-dentaire, par exemple une pâte dentifrice ou un bain de bouche. Dans ce cas, les compositions peuvent contenir des adjuvants et additifs usuels pour les compositions à usage buccal et notamment des agents tensioactifs, des agents épaississants, des agents humectants, des agents de polissage tels que la silice, divers ingrédients actifs comme les fluorures, en particulier le fluorure de sodium, et éventuellement
- 25 des agents édulcorants comme le saccharinate de sodium.

- 30 Lorsque la composition de l'invention est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut aller de 5 % à 80 % en poids, et de préférence de 5 % à 50 % en poids par rapport au poids total de la composition. Les huiles, les émulsionnants et les coémulsionnants utilisés dans la composition sous forme d'émulsion sont choisis parmi ceux classiquement utilisés dans les domaines cosmétique et pharmaceutique. L'émulsionnant et le coémulsionnant sont présents, dans la composition, en une proportion allant de 0,3 % à 30 % en poids, et de préférence de 0,5 à 30 % ou mieux de 0,5 à 20 % en poids par rapport au poids total de la
- 35 composition. L'émulsion peut, en outre, contenir des vésicules lipidiques.

Lorsque la composition de l'invention est une solution ou un gel huileux, la phase grasse peut représenter plus de 90 % du poids total de la composition.

- 40 De façon connue, la composition de l'invention peut contenir également des adjuvants habituels dans le domaine cosmétique ou pharmaceutique, tels que les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les actifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, les antioxydants, les solvants, les parfums, les charges, les filtres, les bactéricides, les absorbeurs d'odeur et les matières colorantes. Les quantités
- 45 de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans le domaine cosmétique ou pharmaceutique, et par exemple de 0,01 % à 10 % du poids total de la composition. Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse, dans la phase aqueuse et/ou dans les sphérules lipidiques.

Comme huiles utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles minérales (huile de vaseline), les huiles végétales (fraction liquide du beurre de karité, huile de tournesol), les huiles animales (perhydrosqualène), les huiles de synthèse (huile de Purcellin), les huiles siliconées (cyclométhicone) et les huiles fluorées (perfluoropolyéthers). On peut aussi utiliser comme matières grasses des alcools gras, des acides gras (acide stéarique), des cires (paraffine, carnauba, cire d'abeilles).

Comme émulsionnants utilisables dans l'invention, on peut citer par exemple le stéarate de glycérol, le polysorbate 60 et le mélange de PEG-6/PEG-32/Glycol Stéarate vendu sous la dénomination de Tefose^R 63 par la société Gattefosse.

Comme solvants utilisables dans l'invention, on peut citer les alcools inférieurs, notamment l'éthanol et l'isopropanol, le propylène glycol.

Comme gélifiants hydrophiles, on peut citer les polymères carboxyvinyles (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides tels que l'hydroxypropylcellulose, les gommes naturelles et les argiles, et, comme gélifiants lipophiles, on peut citer les argiles modifiées comme les bentones, les sels métalliques d'acides gras comme les stéarates d'aluminium et la silice hydrophobe, ou encore l'éthylcellulose, le polyéthylène.

Comme actifs hydrophiles, on peut utiliser les protéines ou les hydrolysats de protéine, les acides aminés, les polyols, l'urée, l'allantoïne, les sucres et les dérivés de sucre, les vitamines hydrosolubles, l'amidon et des extraits végétaux, notamment ceux d'Aloe Vera.

Comme actifs lipophiles, on peut utiliser le rétinol (vitamine A) et ses dérivés, le tocophérol (vitamine E) et ses dérivés, les acides gras essentiels, les céramides, les huiles essentielles.

On peut entre autres associer les inhibiteurs de NO-synthase à des agents actifs destinés notamment à la prévention et/ou au traitement des affections cutanées. Parmi ces agents actifs, on peut citer à titre d'exemple :

- les agents modulant la différenciation et/ou la prolifération et/ou la pigmentation cutanée tels que notamment les rétinoïdes, la vitamine D et ses dérivés, les estrogènes tels que l'estradiol, l'acide kojique ou l'hydroquinone ;
- les antibactériens tels que le phosphate de clindamycine, l'érythromycine ou les antibiotiques de la classe des tétracyclines ;
- les antiparasitaires, en particulier le métronidazole, le crotamiton ou les pyréthri-noïdes ;
- les antifongiques, en particulier les composés appartenant à la classe des imidazoles tels que l'éconazole, le kétoconazole ou le miconazole ou leurs sels, les composés polyènes, tels que l'amphotéricine B, les composés de la famille des allylamines, tels que la terbinafine, ou encore l'octopirox ;

- les agents anti-inflammatoires stéroïdiens, tels que l'hydrocortisone, le valérate de bétaméthasone ou le propionate de clobétasol, ou les agents anti-inflammatoires non-stéroïdiens tels que l'ibuprofène et ses sels, le diclofénac et ses sels, l'acide acétylsalicylique, l'acétaminophène ou l'acide glycyrrhétinique ;
- 5 - les agents anesthésiques tels que le chlorhydrate de lidocaïne et ses dérivés ;
- les agents antiprurigineux comme la thénaldine, la triméprazine ou la cyproheptadine ;
- les agents antiviraux tels que l'acyclovir ;
- 10 - les agents kératolytiques tels que les acides alpha- et bêta-hydroxy-carboxyliques ou bêta-cétocarboxyliques, leurs sels, amides ou esters et plus particulièrement les alpha-hydroxyacides tels que l'acide glycolique, l'acide lactique, l'acide tartrique, l'acide citrique et de manière générale les acides de fruits et les bêta-hydroxyacides comme l'acide salicylique et ses dérivés
- 15 notamment alcoylés comme, l'acide n-octanoyl-5-salicylique ;
- les agents anti-radicaux libres, tels que l'alpha-tocophérol ou ses esters, les superoxyde dismutases, certains chélatants de métaux ou l'acide ascorbique et ses esters ;
- les antiséborrhéiques tels que la progestérone ;
- 20 - les antipelliculaires comme l'octopirox ou la pyrithione de zinc ;
- les antiacnéiques comme l'acide rétinoïque ou le peroxyde de benzoyle.

25 Bien entendu, l'homme de l'art veille à choisir le ou les éventuels composés complémentaires présents dans la composition selon l'invention de manière telle que les propriétés attachées intrinsèquement à la présente invention ne soient pas, ou substantiellement pas, altérées par l'adjonction du ou des composés envisagée.

30 Les compositions pharmaceutiques selon l'invention conviennent particulièrement bien dans les domaines de traitement suivants, ces traitements étant particulièrement bien adaptés lorsque ces compositions comprennent des rétinoïdes :

- 35 1) pour traiter les affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation portant sur la différenciation et sur la prolifération notamment pour traiter les acnées vulgaires, comédoniennes, polymorphes, rosacées, les acnées nodulokystiques, conglobata, les acnées séniles, les acnées secondaires telles que l'acnée solaire, médicamenteuse ou professionnelle,
- 40 2) pour traiter d'autres types de troubles de la kératinisation, notamment les ichtyoses, les états ichtyosiformes, la maladie de Darrier, les kératodermies palmoplantaires, les leucoplasies et les états leucoplasiformes, le lichen cutané ou muqueux (buccal),
- 45 3) pour traiter d'autres affections dermatologiques liées à un trouble de la kératinisation avec une composante inflammatoire et/ou immuno-allergique et notamment toutes les formes de psoriasis qu'il soit cutané, muqueux ou unguéal, et même le rhumatisme psoriatique, ou encore l'atopie cutanée, telle que

l'eczéma ou l'atopie respiratoire ou encore l'hypertrophie gingivale ; les composés peuvent également être utilisés dans certaines affections inflammatoires ne présentant pas de trouble de la kératinisation,

- 5 4) pour traiter toutes les proliférations dermiques ou épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes, qu'elles soient ou non d'origine virale telles que verrues vulgaires, les verrues planes et l'épidermodysplasie verruciforme, les papillomatoses orales ou florides et les proliférations pouvant être induites par les ultra-violets notamment dans le cas des épithélioma baso et spinocellulaires,
- 10 5) pour traiter d'autres désordres dermatologiques tels que les dermatoses bulleuses et les maladies du collagène,
- 15 6) pour traiter certains troubles ophtalmologiques, notamment les cornéopathies,
- 20 7) pour réparer ou lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photo-induit ou chronologique ou pour réduire les pigmentations et les kératoses actiniques, ou toutes pathologies associées au vieillissement chronologique ou actinique,
- 25 8) pour prévenir ou guérir les stigmates de l'atrophie épidermique et/ou dermique induite par les corticostéroïdes locaux ou systémiques, ou toute autre forme d'atrophie cutanée,
- 30 9) pour prévenir ou traiter les troubles de la cicatrisation ou pour prévenir ou pour réparer les vergetures,
- 35 10) pour lutter contre les troubles de la fonction sébacée tels que l'hyper séborrhée de l'acnée ou la séborrhée simple,
- 40 11) dans le traitement ou la prévention des états cancéreux ou précancéreux,
- 45 12) dans le traitement d'affections inflammatoires telles que l'arthrite,
- 13) dans le traitement de toute affection d'origine virale au niveau cutané ou général,
- 14) dans la prévention ou le traitement de l'alopécie,
- 15) dans le traitement d'affections dermatologiques ou générales à composante immunologique,
- 16) dans le traitement d'affections du système cardiovasculaire telles que l'artériosclérose.

La présente invention a en outre pour objet un procédé de traitement cosmétique, caractérisé par le fait qu'il met en oeuvre la composition cosmétique selon l'invention.

- 5 Préférentiellement, le procédé de traitement cosmétique consiste à appliquer sur la peau, sur le cuir chevelu, et/ou sur les muqueuses, une composition telle que décrite ci-dessus.

- 10 Le procédé de traitement cosmétique de l'invention peut être mis en oeuvre notamment en appliquant les compositions hygiéniques ou cosmétiques telles que définies ci-dessus, selon la technique d'utilisation habituelle de ces compositions. Par exemple : application de crèmes, de gels, de sérums, de lotions, de laits de démaquillage ou de compositions après-solaires sur la peau ou sur les cheveux secs, application d'une lotion pour cheveux sur cheveux
15 mouillés, de shampooings ou encore application de dentifrice sur les gencives.

- Dans le domaine cosmétique, les compositions selon l'invention conviennent, en fonction des agents actifs contenus dans cette composition, en particulier dans l'hygiène corporelle et capillaire et notamment pour le traitement des peaux à
20 tendance acnéique, pour la repousse des cheveux, l'anti-chute, pour lutter contre l'aspect gras de la peau ou des cheveux, dans la protection contre les aspects néfastes du soleil ou dans le traitement des peaux physiologiquement sèches, pour prévenir et/ou pour lutter contre le vieillissement photo-induit ou chronologique.

- 25 On va maintenant donner, à titre d'illustration et sans aucun caractère limitatif, plusieurs exemples d'obtention de composés actifs de formule (I) selon l'invention, ainsi que diverses formulations concrètes à base de tels composés.

30

EXEMPLE 1

Cet exemple a pour but de mettre en évidence l'activité anti-irritante orale *in vivo* de l'ester méthylé de la N^G-nitro-L-arginine administré en traitement.

35

- Le test utilisé pour évaluer cette activité est celui de l'oedème de l'oreille de souris induit par application topique de l'acide carboxylique 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2naphtyl)-6-benzo[b]thiophen à 0,01% en poids. Selon ce modèle, une application topique de l'acide carboxylique 2-(5,6,7,8-tetrahydro-
40 5,5,8,8-tetraméthyl-2naphtyl)-6-benzo[b]thiophen sur l'oreille provoque une inflammation qui se caractérise par le développement rapide d'un oedème, ce dernier devenant maximal au bout de 5 jours après l'application. La réponse oedémateuse est quantifiée par une mesure de l'épaisseur de l'oreille.

- 45 Le protocole opératoire exact est le suivant : 10 souris sont tout d'abord traitées avec le produit actif à caractère irritant, en procédant sur l'une de leur oreille à une application topique à un temps t=0 avec 20 µl d'une solution d'acétone comprenant 0,01% en poids d'acide carboxylique 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-

tetraméthyl-2naphtyl)-6-benzo[b]thiophen. On fait absorber par voie orale à 5 (= groupe 2) sur 10 des souris ainsi traitées de l'ester méthylé de la N^G-nitro-L-arginine dans de l'eau de boisson à partir de t=0 et ceci une fois par jour pendant 11 jours (concentration ester méthylé de la N^G-nitro-L-arginine de 1mg/ml, soit 170 ± 40 mg/Kg par jour). Les 5 souris n'ayant pas absorbé l'ester méthylé de la N^G-nitro-L-arginine constituent le groupe 1. La réponse oedémateuse est quantifiée par une mesure de l'épaisseur de l'oreille. Les résultats sont ensuite exprimés en % d'augmentation de l'épaisseur de l'oreille de souris par rapport à l'augmentation de l'épaisseur observée sur l'autre oreille qui n'avait été, quant à elle, traitée (dans les mêmes conditions que ci-dessus) que par une solution d'acétone sans actif (oreille et oedème témoin ou de référence).

Les résultats obtenus sont les suivants :

Après 5 jours de traitement, l'augmentation de l'épaisseur de l'oreille de souris est à son maximum (100 %) pour le groupe 1 et est à 70 % pour le groupe 2.

Les résultats ci-dessus mettent clairement en évidence une inhibition de 30 % de l'oedème de l'oreille pour les souris traitées par cet inhibiteur de NO-synthase.

De plus, aucun signe de toxicité n'a été observé et l'évolution pondérale n'a pas été modifiée chez les souris traitées par cet inhibiteur.

EXEMPLE 2

Cet exemple a pour but de mettre en évidence l'activité anti-irritante topique *in vivo* de la N^GN^G-diméthylarginine administrée en prévention.

Le test utilisé pour évaluer cette activité est le même que celui utilisé dans l'exemple 1.

Le protocole opératoire exact est le suivant : 5 souris sont tout d'abord traitées avec un gel comprenant comme seul agent actif de la N^GN^G-diméthylarginine à 1% en poids, en procédant sur l'une de leur oreille à une application topique par jour pendant 4 jours. On n'observe pas d'augmentation de l'épaisseur de l'oreille des souris ainsi traitées. Puis, on applique topiquement sur l'oreille de ces 5 souris traitées au préalable par la N^GN^G-diméthylarginine (groupe A) et sur l'oreille de 5 souris non traitées (groupe B), à un temps t=0, 20 µl d'une solution d'acétone comprenant de l'acide carboxylique 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2naphtyl)-6-benzo[b]thiophen à 0,01% en poids. La réponse oedémateuse est quantifiée par une mesure de l'épaisseur de l'oreille. Les résultats sont ensuite exprimés en % d'augmentation de l'épaisseur de l'oreille de souris par rapport à l'augmentation de l'épaisseur observée sur l'autre oreille qui n'avait été, quant à elle, traitée (dans les mêmes conditions que ci-dessus) que par une solution d'acétone sans actif (oreille et oedème témoin ou de référence).

En comparant les groupes A et B, les résultats obtenus sont les suivants :

La N^GN^G-diméthylarginine appliquée topiquement une fois par jour pendant 4 jours avant l'application du produit à caractère irritant (l'acide carboxylique 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2naphtyl)-6-benzo[b]thiophen) réduit de 24 % l'amplitude et de 50 % l'aire sous la courbe de la réponse induite par le produit à caractère irritant (la courbe correspondant à l'épaisseur de l'oreille en fonction des jours de lecture).

EXEMPLE 3

On illustre ici des compositions conformes à l'invention se présentant sous la forme d'une lotion, d'un gel et d'une crème à usage topique.

LOTION

	% en poids
Disodium EDTA	0,1
Poloxamer 182	0,2
Eau	q.s.p. 100
Ethoxydiglycol	5
N ^G N ^G -diméthylarginine	1

GEL

	% en poids
Disodium EDTA	0,1
Poloxamer 182	0,2
Eau	q.s.p. 100
Sepigel 305 vendu par Seppic	3
Ethoxydiglycol	5
N ^G N ^G -diméthylarginine	1

CREME

	% en poids
Disodium EDTA	0,1
Poloxamer 182	0,2
Eau	q.s.p. 100
Conservateurs	0,3
Sepigel 305 vendu par Seppic	3
Huile de noyau d'abricot	10
Cyclométhicone	5
Ethoxydiglycol	5
Ester méthylé de la N ^G -nitro-L-arginine	1

REVENDEICATIONS

- 5 1- Procédé pour diminuer l'effet irritant cutané d'au moins un produit appliqué de manière topique sur la peau, le cuir chevelu, les ongles ou les muqueuses et utilisé dans le domaine cosmétique ou pharmaceutique, plus particulièrement dermatologique, caractérisé en ce que l'on utilise une quantité efficace d'au moins un inhibiteur de NO-synthase.
- 10 2- Procédé selon la revendication précédente, caractérisé en ce qu'il est mis en oeuvre à titre de prévention et/ou à titre de traitement.
- 15 3- Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que le produit à caractère irritant appliqué de manière topique sur la peau, le cuir chevelu, les ongles ou les muqueuses est un composé choisi parmi des conservateurs, des tensio-actifs, des parfums, des solvants ou des propulseurs.
- 20 4- Procédé selon l'une des revendications 1 à 2, caractérisé en ce que le produit à caractère irritant appliqué de manière topique sur la peau, le cuir chevelu, les ongles ou les muqueuses est un composé choisi parmi certains filtres solaires, les α -hydroxy-acides, les β -hydroxy-acides, tels que l'acide salicylique et ses dérivés, les α -céto-acides, les β -céto-acides, les rétinoïdes, les anthralines, les anthranoïdes, les peroxydes, le minoxidil et ses dérivés, les sels de lithium, les
- 25 antiprolifératifs, la vitamine D et ses dérivés, les teintures ou colorants capillaires, la capsaïcine, les solutions alcooliques parfumantes, les agents antitranspirants, les actifs dépilatoires ou de permanentes, les dépigmentants, les actifs antipoux, les détergents et les propigmentants.
- 30 5- Procédé selon la revendication précédente, caractérisé en ce que le produit à caractère irritant est choisi parmi les rétinoïdes.
- 35 6- Procédé selon la revendication précédente, caractérisé en ce que les rétinoïdes sont choisies parmi l'acide rétinoïque tout-trans, l'acide rétinoïque 13-cis, l'acide carboxylique 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2naphtyl)-6-benzo[b]thiophen, l'acide 6-[3-(1-adamanthyl)-4-méthoxyphényl]-2-naphtanoïque, le Tazarotène TM.
- 40 7- Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que la vitamine D et ses dérivés sont choisis parmi la vitamine D3, la vitamine D2, la 1, 25-diOH vitamine D3 (le calcitriol), le calcipotriol, la 1, 24-diOH vitamine D3 (tel que le tacalcitol), la 24, 25-diOH vitamine D3, la 1-OH vitamine D2, la 1, 24-diOH vitamine D2.
- 45 8- Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que les dérivés de l'acide salicylique sont choisis parmi l'acide n-octanoyl-5-salicylique et l'acide n-dodécanoyl-5-salicylique ou leurs esters.

- 9- Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que les inhibiteurs de la NO-synthase sont choisis parmi la N^G-monométhyl-L-arginine, l'ester méthyle de la N^G-nitro-L-arginine, la N^G-nitro-L-arginine, le chlorure de diphénylèneiodonium, la 7-nitroindazole, la N(5)-(1-
5 iminoéthyl)-L-ornithine, le [2-(4-carboxyphényl)-4,4,5,5-tetraméthylimidazoline-1-oxyl-3-oxyde, la N^G.N^G-diméthyl-L-arginine, la N^G.N^G-diméthyl-arginine, l'aminoguanidine, la canavanine et l'ebesen.
- 10- Procédé selon la revendication précédente, caractérisé en ce que les inhibiteurs de la NO-synthase sont choisis parmi l'ester méthyle de la N^G-nitro-L-arginine et la N^G.N^G-diméthyl-arginine.
- 11- Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que les inhibiteurs de la NO-synthase sont utilisés seuls ou en mélange.
15
- 12- Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'inhibiteur de NO-synthase est utilisé soit par voie locale, soit par voie systémique.
- 20 13- Procédé selon la revendication précédente, caractérisé en ce que l'inhibiteur de NO-synthase est utilisé par voie parentérale ou préférentiellement par voie entérale, plus particulièrement par voie orale.
- 25 14- Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que l'inhibiteur de NO-synthase est utilisé par voie topique.
- 30 15- Procédé selon la revendication précédente, caractérisé en ce que l'inhibiteur de NO-synthase est appliqué sur le visage, le cou, les cheveux et les ongles, ou toute autre zone cutanée du corps
- 35 16- Composition cosmétique ou pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité efficace d'au moins un inhibiteur de NO-synthase, dans un milieu cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable.
- 40 17- Composition selon la revendication précédente, caractérisée en ce que la composition pharmaceutique est une composition dermatologique.
- 45 18- Composition selon l'une des revendications 16 ou 17, caractérisée en ce que l'inhibiteur de NO-synthase est présent à une concentration comprise entre 0,01 µM et 1 M, de préférence entre 0,1 µM et 10 mM.
- 19- Composition selon l'une des revendications 16 à 18, caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité efficace d'au moins un inhibiteur de NO-synthase et une quantité d'un produit susceptible de provoquer une irritation cutanée lorsqu'il est appliqué de manière topique.

- 20- Composition selon la revendication précédente, caractérisée en ce que la quantité du produit susceptible de provoquer une irritation cutanée est suffisante pour provoquer une irritation cutanée.
- 5 21- Composition selon l'une des revendications 19 ou 20, caractérisée en ce que le produit susceptible de provoquer une irritation cutanée est choisi parmi des conservateurs, des tensio-actifs, des parfums, des solvants ou des propulseurs.
- 10 22- Composition selon l'une des revendications 19 à 21, caractérisée en ce que le produit susceptible de provoquer une irritation cutanée est choisi parmi des filtres solaires, les α -hydroxy-acides, les β -hydroxy-acides, tels que l'acide salicylique et ses dérivés, les α -céto-acides, les β -céto-acides, les rétinoïdes, les anthralines, les anthranoïdes, les peroxydes, le minoxidil et ses dérivés, les sels de lithium, les antiprolifératifs, la vitamine D et ses dérivés, les teintures ou
- 15 colorants capillaires, la capsaïcine, les solutions alcooliques parfumantes, les agents antitranspirants, les actifs dépilatoires ou de permanentes, les dépigmentants, les actifs antipoux, les détergents et les propigmentants.
- 20 23- Composition selon la revendication précédente, caractérisée en ce que le produit susceptible de provoquer une irritation cutanée est choisi parmi les rétinoïdes.
- 25 24- Composition selon la revendication précédente, caractérisée en ce que les rétinoïdes sont choisies parmi l'acide rétinoïque tout-trans, l'acide rétinoïque 13-cis, l'acide carboxylique 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2-naphtyl)-6-benzo[b]thiophen, l'acide 6-[3-(1-adamanthyl)-4-méthoxyphényl]-2-naphtanoïque, le Tazarotène TM.
- 30 25- Composition selon la revendication 22, caractérisée en ce que la vitamine D et ses dérivés sont choisis parmi la vitamine D3, la vitamine D2, la 1, 25-diOH vitamine D3 (le calcitriol), le calcipotriol, la 1, 24-diOH vitamine D3, tel que le tacalcitol, la 24, 25-diOH vitamine D3, la 1-OH vitamine D2, la 1, 24-diOH vitamine D2.
- 35 26- Composition selon la revendication 22, caractérisée en ce que les dérivés de l'acide salicylique sont choisis parmi l'acide n-octanoyl-5-salicylique et l'acide n-dodécanoyl-5-salicylique ou leurs dérivés.
- 40 27- Composition selon l'une des revendications 16 à 26, caractérisée en ce que les inhibiteurs de la NO-synthase sont choisis parmi la N^G-monométhyl-L-arginine, l'ester méthyle de la N^G-nitro-L-arginine, la N^G-nitro-L-arginine, le chlorure de diphenylèneiodonium, la 7-nitroindazole, la N(5)-(1-iminoéthyl)-L-ornithine, le [2-(4-carboxyphényl)-4,4,5,5-tetraméthylimidazoline-1-oxyl-3-oxyde, la N^G.N^G-diméthyl-arginine, la N^G.N^G-diméthyl-L-arginine, l'aminoguanidine, la
- 45 canavanine et l'ebseen.

28- Composition selon la revendication précédente, caractérisée en ce que les inhibiteurs de la NO-synthase sont choisis parmi l'ester méthyle de la N^G-nitro-L-arginine et la N^G.N^G-diméthyl-arginine

5 29- Composition selon l'une quelconque des revendications 16 à 29, caractérisée en ce que les inhibiteurs de la NO-synthase sont utilisés seuls ou en mélange.

10 30- Composition selon l'une quelconque des revendications 16 à 29, caractérisée en ce qu'elle est formulée de façon à être appliquée sur la peau, sur le cuir chevelu, et/ou sur les muqueuses.

31- Procédé de traitement cosmétique, caractérisé en ce qu'il met en oeuvre la composition cosmétique selon l'une des revendications 16 et 18 à 30.

15 32- Procédé selon la revendication précédente, caractérisé en ce qu'il consiste à appliquer une composition selon la revendication 30.

20 33- Utilisation d'une quantité efficace d'au moins un inhibiteur de NO-synthase pour la préparation d'une composition pharmaceutique, plus particulièrement dermatologique, définie selon l'une des revendications 16 à 30.

REVENDEICATIONS

- 5 1- Procédé non thérapeutique pour diminuer l'effet irritant cutané d'au moins un produit appliqué de manière topique sur la peau, le cuir chevelu, les ongles ou les muqueuses et utilisé dans le domaine cosmétique, caractérisé en ce que l'on utilise une quantité efficace d'au moins un inhibiteur de NO-synthase.
- 10 2- Procédé selon la revendication précédente, caractérisé en ce qu'il est mis en oeuvre à titre de prévention et/ou à titre de traitement.
- 3- Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que le produit à caractère irritant appliqué de manière topique sur la peau, le cuir chevelu, les ongles ou les muqueuses est un composé choisi parmi des conservateurs, des tensio-actifs, des parfums, des solvants ou des propulseurs.
- 15 4- Procédé selon l'une des revendications 1 à 2, caractérisé en ce que le produit à caractère irritant appliqué de manière topique sur la peau, le cuir chevelu, les ongles ou les muqueuses est un composé choisi parmi certains filtres solaires, les α -hydroxy-acides, les β -hydroxy-acides, tels que l'acide salicylique et ses dérivés, les α -céto-acides, les β -céto-acides, les rétinoïdes, les anthralines, les anthranoïdes, les peroxydes, le minoxidil et ses dérivés, les sels de lithium, les antiprolifératifs, la vitamine D et ses dérivés, les teintures ou colorants capillaires,
- 20 25 la capsaïcine, les solutions alcooliques parfumantes, les agents antitranspirants, les actifs dépilatoires ou de permanentes, les dépigmentants, les actifs antipoux, les détergents et les propigmentants.
- 5- Procédé selon la revendication précédente, caractérisé en ce que le produit à caractère irritant est choisi parmi les rétinoïdes.
- 30 6- Procédé selon la revendication précédente, caractérisé en ce que les rétinoïdes sont choisies parmi l'acide rétinoïque tout-trans, l'acide rétinoïque 13-cis, l'acide carboxylique 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2naphtyl)-6-benzo[b]thiophen, l'acide 6-[3-(1-adamanthyl)-4-méthoxyphényl]-2-naphtanoïque, le Tazarotène TM.
- 35 7- Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que la vitamine D et ses dérivés sont choisis parmi la vitamine D3, la vitamine D2, la 1, 25-diOH vitamine D3 (le calcitriol), le calcipotriol, la 1, 24-diOH vitamine D3 (tel que le tacalcitol), la 24, 25-diOH vitamine D3, la 1-OH vitamine D2, la 1, 24-diOH vitamine D2.
- 40 8- Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que les dérivés de l'acide salicylique sont choisis parmi l'acide n-octanoyl-5-salicylique et l'acide n-dodécanoyl-5-salicylique ou leurs esters.
- 45 9- Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que les inhibiteurs de la NO-synthase sont choisis parmi la N^G-

monométhyl-L-arginine, l'ester méthyle de la N^G-nitro-L-arginine, l'ester méthyle de la N^G-nitro-L-arginine, le chlorure de diphénylèneiodonium, la 7-nitroindazole, la N^G-nitro-L-arginine, le [2-(4-carboxyphényl)-4,4,5,5-tetraméthylimidazoline-1-oxyl-3-oxyde, la N^G.N^G-diméthyl-L-arginine, la N^G.N^G-diméthyl-arginine, l'aminoguanidine, la canavanine et l'ebesen.

- 10- Procédé selon la revendication précédente, caractérisé en ce que les inhibiteurs de la NO-synthase sont choisis parmi l'ester méthyle de la N^G-nitro-L-arginine et la N^G.N^G-diméthyl-arginine.
- 10 11- Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que les inhibiteurs de la NO-synthase sont utilisés seuls ou en mélange.
- 15 12- Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'inhibiteur de NO-synthase est utilisé soit par voie locale, soit par voie systémique.
- 20 13- Procédé selon la revendication précédente, caractérisé en ce que l'inhibiteur de NO-synthase est utilisé par voie parentérale ou préférentiellement par voie entérale, plus particulièrement par voie orale.
- 25 14- Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que l'inhibiteur de NO-synthase est utilisé par voie topique.
- 30 15- Procédé selon la revendication précédente, caractérisé en ce que l'inhibiteur de NO-synthase est appliqué sur le visage, le cou, les cheveux et les ongles, ou toute autre zone cutanée du corps
- 35 16- Composition cosmétique ou pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité efficace d'au moins un inhibiteur de NO-synthase, dans un milieu cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable.
- 17- Composition selon la revendication précédente, caractérisée en ce que la composition pharmaceutique est une composition dermatologique.
- 40 18- Composition selon l'une des revendications 16 ou 17, caractérisée en ce que l'inhibiteur de NO-synthase est présent à une concentration comprise entre 0,01 µM et 1 M, de préférence entre 0,1 µM et 10 mM.
- 45 19- Composition selon l'une des revendications 16 à 18, caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité efficace d'au moins un inhibiteur de NO-synthase et une quantité d'un produit susceptible de provoquer une irritation cutanée lorsqu'il est appliqué de manière topique.
- 20- Composition selon la revendication précédente, caractérisée en ce que la quantité du produit susceptible de provoquer une irritation cutanée est suffisante pour provoquer une irritation cutanée.

- 21- Composition selon l'une des revendications 19 ou 20, caractérisée en ce que le produit susceptible de provoquer une irritation cutanée est choisi parmi des conservateurs, des tensio-actifs, des parfums, des solvants ou des propulseurs.
- 5 22- Composition selon l'une des revendications 19 à 20, caractérisée en ce que le produit susceptible de provoquer une irritation cutanée est choisi parmi des
filtres solaires, les α -hydroxy-acides, les β -hydroxy-acides, tels que l'acide
10 salicylique et ses dérivés, les α -céto-acides, les β -céto-acides, les rétinoïdes, les
anthralines, les anthranoïdes, les peroxydes, le minoxidil et ses dérivés, les sels
de lithium, les antiprolifératifs, la vitamine D et ses dérivés, les teintures ou
colorants capillaires, la capsaïcine, les solutions alcooliques parfumantes, les
agents antitranspirants, les actifs dépilatoires ou de permanentes, les
dépigmentants, les actifs antipoux, les détergents et les propigmentants.
- 15 23- Composition selon la revendication précédente, caractérisée en ce que le
produit susceptible de provoquer une irritation cutanée est choisi parmi les
rétinoïdes.
- 20 24- Composition selon la revendication précédente, caractérisée en ce que les
rétinoïdes sont choisies parmi l'acide rétinoïque tout-trans, l'acide rétinoïque 13-
cis, l'acide carboxylique 2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthyl-2naphtyl)-6-
benzo[b]thiophen, l'acide 6-[3-(1-adamanthyl)-4-méthoxyphényl]-2-naphtanoïque,
le Tazarotène TM.
- 25 25- Composition selon la revendication 22, caractérisée en ce que la vitamine D
et ses dérivés sont choisis parmi la vitamine D3, la vitamine D2, la 1, 25-diOH
vitamine D3 (le calcitriol), le calcipotriol, la 1, 24-diOH vitamine D3, tel que le
tacalcitol, la 24, 25-diOH vitamine D3, la 1-OH vitamine D2, la 1, 24-diOH
vitamine D2.
- 30 26- Composition selon la revendication 22, caractérisée en ce que les dérivés de
l'acide salicylique sont choisis parmi l'acide n-octanoyl-5-salicylique et l'acide n-
dodécanoyl-5-salicylique ou leurs dérivés.
- 35 27- Composition selon l'une des revendications 16 à 26, caractérisée en ce que
les inhibiteurs de la NO-synthase sont choisis parmi la N^G-monométhyl-L-
arginine, l'ester méthyle de la N^G-nitro-L-arginine, la N^G-nitro-L-arginine, le
chlorure de diphénylèneiodonium, la 7-nitroindazole, la N(5)-(1-iminoéthyl)-L-
ornithine, le [2-(4-carboxyphényl)-4,4,5,5-tetraméthylimidazoline-1-oxyl-3-oxyde,
40 la N^G.N^G-diméthyl-arginine, la N^G.N^G-diméthyl-L-arginine, l'aminoguanidine, la
canavanine et l'ebesen.
- 45 28- Composition selon la revendication précédente, caractérisée en ce que les
inhibiteurs de la NO-synthase sont choisis parmi l'ester méthyle de la N^G-nitro-L-
arginine et la N^G.N^G-diméthyl-arginine
- 29- Composition selon l'une quelconque des revendications 16 à 28, caractérisée
en ce que les inhibiteurs de la NO-synthase sont utilisés seuls ou en mélange.

30- Composition selon l'une quelconque des revendications 16 à 29, caractérisée en ce qu'elle est formulée de façon à être appliquée sur la peau, sur le cuir chevelu, et/ou sur les muqueuses.

5

31- Procédé de traitement cosmétique, caractérisé en ce qu'il met en oeuvre la composition cosmétique selon l'une des revendications 16 et 18 à 30.

10

32- Procédé selon la revendication précédente, caractérisé en ce qu'il consiste à appliquer une composition selon la revendication 30.

33- Utilisation d'une quantité efficace d'au moins un inhibiteur de NO-synthase pour la préparation d'une composition pharmaceutique, plus particulièrement dermatologique, définie selon l'une des revendications 16 à 30.

15

11/20/2003 11:53:00 AM

THIS PAGE BLANK (USPTO)